



SUOMI—FINLAND

(FI)

**Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT** 70406

C Patentti myönnetty
(45) Patent mellelat 19 03 1988

(51) Kv.lk.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 209/88
// C 07 D 401/12, 405/12

(21) Patentihakemus — Patentansökning 791142
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 06.04.79
(23) Alkuperä — Giltighetsdag 06.04.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 14.10.79
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 27.03.86
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 13.04.78
Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2815926.4

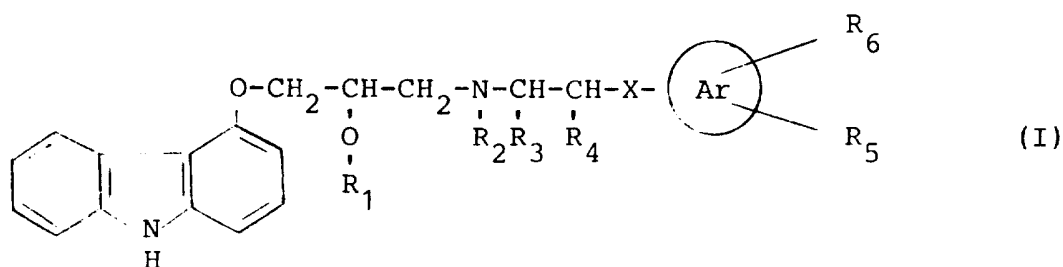
(71) Boehringer Mannheim GmbH., Mannheim-Waldhof, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Fritz Wiedemann, Weinheim-Lützelsachsen, Wolfgang Kampe, Heddesheim, Max Thiel, Mannheim, Gisbert Sponer, Hemsbach, Egon Roesch, Mannheim, Karl Dietmann, Mannheim-Vogelstang, Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Mentelmä farmaseuttisesti aktiivisten karbatsolyyli-(4)-oksipropanoliamiini-johdannaisten valmistamiseksi - Forfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva karbazolyl-(4)-oxi-propanolamin-derivat

Tämä keksintö koskee uusien yleiskaavan I mukaisten karbatsolyyli-(4)-oksi-propanoliamiini-johdannaisten ja näiden fysiologisesti hyväksyttävien happojen suolojen valmistusta.



Yleiskaavassa I merkitsevät:

R_1 vetyä, alempaa alkanoyyliryhmää tai bentsoyyli- tai naftoyyli-ryhmää,

R_2 vetyä, alempaa alkyyliryhmää tai bentsyyli-, fenyylietyyli- tai fenyylipropyyli-ryhmää,

R_3 vetyä tai alempaa alkyyliryhmää,

R_4 vetyä, alempaa alkyyliryhmää tai siinä tapauksessa, että X vastaa happiatomia, yhdessä R_5 :n kanssa myös ryhmää $-CH_2-O-$,

X valenssiviivaa, $-CH_2$ -ryhmää, happi- tai rikkiatomia,

Ar fenyyli-, naftyyli-, indanyyli-, tetrahydronaftyyli-tähdettä sekä pyridiiniä, R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliryhmää, aminokarbonyyliryhmää, hydroksiryhmää, alempaa alkoksiryhmää, bentsyylioksiryhmää, alempaa alkyylimerkaptoryhmää, alempaa alkyylisulfonyyliryhmää, alempaa alkyylisulfonyyli-ryhmää tai myös yhdessä metyleenidioksiryhmää.

Substituenttien R_2 , R_3 , R_4 , R_5 ja R_6 pienissä alkyylitähteissä on 1-6, lähinnä 1-4 hiiliatomia ja ne voivat olla suora- tai sivuketjuisia. Ensisijaisina mainittakoon metyyli-, etyyli-, isopropyyli-, t-butyli- ja n-butyli-tähde.

Alemmat alkanoyyliryhmät ovat ryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia, erityisesti formyyli-, asetyyli-, propionyyli- ja pivaloyyli-ryhmiä.

Halogeenilla tarkoitetaan fluoria, klooria ja bromia.

Alemmassa alkoksi-, alkyylimerkapto-, alkyylisulfinyyli- tai alkyylisulfonyyliryhmässä voi olla 1-6, lähinnä 1-4 hiiliatomia. Ensisijaisia ovat metoksi- ja etoksiryhmä, metyylimerkapto-, metyylisulfinyyli- ja metyylisulfonyyliryhmä.

Ar:llä tarkoitetaan karbosyklisiä yksi- ja kaksirenkaisia aryylitähteitä, jolloin yksi rengas voi myös olla osittain hydrattu. Ensisijaisia ovat fenyyli-, naftyyli-, indanyyli- ja tetrahydronaftyyli-tähde.

Esimerkkinä tähteestä, jossa R_4 ja R_5 yhdessä muodostavat $-CH_2O-$ ryhmän, kun X = happi, mainittakoon 1,4-bentsodioksanyyli-(2)-metyyli-tähde.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden fysiologisesti hyväksyttävillä suoloilla ilmenee farmakologisessa kokeessa verisuonia laajentavia ja β -reseptoreita salpaavia vaikutuksia, minkä vuoksi ne soveltuvat verenkierto- ja sydänsairauksien, kuten esim. liikalämpöisuuden ja sydänkouristuksen hoitamiseen ja ennalta ehkäisyyn.

DBP 22 40 559:n perusteella tunnetaan jo karbatsoli-johdannaisia,

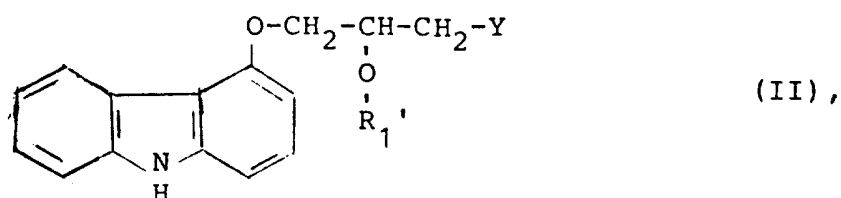
jotka salpaavat sympaattisen hermoston β -reseptorien aktiivisuutta.

Kaavan I yhdisteillä on myös β -reseptoreja salpaava vaikutus, mutta edellä mainitun julkaisun yhdisteisiin verrattuna niillä on lisäksi vesisuonia laajentava vaikutus samalla annostuksella kuin β -salpaus.

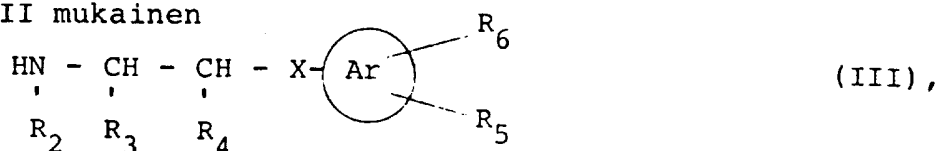
Koska molempia vaikutuksia voidaan hyödyntää samanaikaisesti ovat keksinnön mukaiset yhdisteet erityisen sopivia liikapaineisuuden tai sydänkouristuksen hoitoon.

Yhdisteiden valmistus on tunnettu siitä, että

a) yhdisteen, joka on kaavan II mukainen

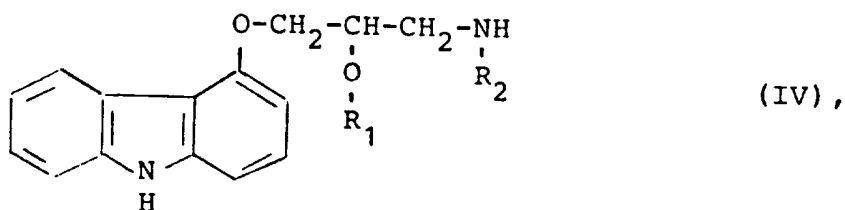


jossa Y on halogeenivetyhapon tai sulfonihapon happotähde, ja R_1 :llä on R_1 :n osalta mainittu merkitys tai Y ja R_1 merkitsevät yhdessä valenssiviivaa annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan III mukainen

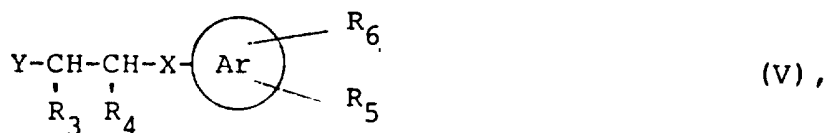


jossa substituentteilla R_2 , R_3 , R_4 , X, Ar, R_5 ja R_6 on mainittu merkitys, tai

b) yhdisteen, joka on kaavan IV mukainen

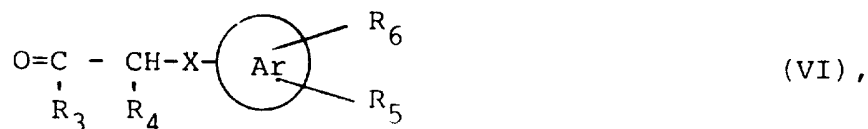


jossa R_1 :llä ja R_2 :lla on mainittu merkitys, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan V mukainen



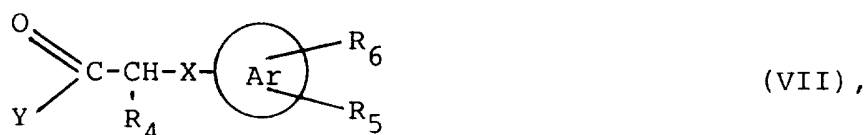
jossa substituentteilla Y, R_3 , R_4 , X, Ar, R_5 ja R_6 on mainittu merkitys, tai

c) pelkistetään seosta, jonka muodostavat kaavan IV mukainen yhdiste ja kaavan VI mukainen yhdiste



jossa substituentteilla R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 ja R_6 on mainittu merkitys, tai

d) kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan VII mukainen



jossa substituentteilla Y , R_4 , X , Ar , R_5 ja R_6 on mainittu merkitys, ja saatu amidi pelkistetään, minkä jälkeen edellä mainituin menetelmin valmistetut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan haluttaessa toisiksi yleiskaavan I mukaisiksi yhdisteiksi sekä haluttaessa saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloikseen.

Kaavojen II, V ja VII mukaisten yhdisteiden reaktiokykyisiä Y -ryhmiä ovat erityisesti happotähteet, esim. halogeenivetyhappojen tai sulfonihappojen happotähteet.

Keksinnön mukaiset menetelmät a) ja b) suoritetaan tarkoituksenmukaisuussyistä reaktio-olosuhteissa neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. tolueenissa, dioksaanissa, etyleeniglykolidimetyylietterissä, isopropanolissa tai dimetyyliformamidissa, mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Kaavan II mukaisten epoksiyhdisteiden (Y ja R_1' yhdessä vastaavat valenssiviivaa) reaktiot kaavan III mukaisten amiinien kanssa voidaan kuitenkin saada tapahtumaan myös reaktiokomponenttien sekoittamisen jälkeen antamalla seoksen olla paikoillaan huoneen lämpötilassa tai lämmittämällä sitä. Menetelmässä c) kaavan IV mukaista amiinia hydrataan kaavan VI mukaisen karbonyyliyhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa (esim. metanolissa) katalyytin (esim. Raney-nikkelin) läsnäollessa.

Menetelmällä d) saatujen amidien pelkistys tapahtuu metallihydridi-

komplekseilla, esim. litiumaluminiumhydridillä. Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa $R_1 = H$, esteröinti voi tapahtua antamalla niiden reagoida happohalogenidin tai happoanhydridin kanssa, mahdollisesti happoa sitovan aineen (esim. pyridiinin, trietyyliamiinin) läsnäollessa, mahdollisesti läsnäolevan bentsyyllisuojarahmian poisto hydraamalla katalyyttisesti jalometallikatalyyteillä.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävät lähtöyhdisteet ovat yleensä kirjallisuuden tuntemia yhdisteitä. Uusia yhdisteitä saadaan yleensä samanlaisilla menetelmillä, joita on selostettu käytettävän näiden tunnettujen yhdisteiden valmistamiseen. Siten yleiskaavan III mukaisia amiineja voidaan valmistaa lähinnä antamalla halogeeni-alkyyli-nitriilien reagoida vastaavien fenolien, naftolien tai aryyli-yhdisteiden (esim. klooriasetonitriilin ja fenolin) kanssa ja hydraamalla sen jälkeen ammoniakin läsnäollessa.

Yleiskaavan IV mukaisia amiineja voidaan saada tunnetusta 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolistasta (vrt. DBP 22 40 599) antamalla sen reagoida nestemäisen ammoniakin kanssa.

Yleiskaavan V mukaisia reaktiokkyisiä yhdisteitä, esim. p-tolueeni-sulfonihappoestereitä valmistetaan yleensä vastaavista fenoleista, naftoleista tai aryyli-yhdisteistä antamalla niiden reagoida halogeeni-alkoholien kanssa ja esteröimällä sen jälkeen p-tolueeni-sulfonihapon kanssa.

Yleiskaavan VI mukaisia karbonyyli-yhdisteitä ja yleiskaavan VII mukaisia happoklorideja saadaan vastaavista fenoleista, naftoleista ja aryyliyhdisteistä antamalla niiden reagoida sopivien halogeenialkyyliyhdisteiden kanssa. Yleiskaavan I mukaisen yhdisteen muuttaminen myöhemmin toiseksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi voi tapahtua esimerkiksi hapettamalla, esim. muuttamalla alkyyli-merkaptoryhmä alkyyylisulfinyyli- tai alkyyylisulfonyyliryhmäksi. Edelleen hydroksiryhmät voidaan eetteröidä tai esteröidä tunnetuin menetelmin, tai päinvastoin esteri- ja eetteriryhmät voidaan muuttaa hydroksiryhmiksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden muuttamiseksi farmakologisesti vaarattomiksi suoloiksi niiden annetaan reagoida, lähinnä orgaanisessa liuotuksessa, ekvivalenttimäärän kanssa epäorgaanista tai orgaanista happoa, esim. suolahapon, bromivetyhapon, fosforihapon, rikki-

hapon, etikkahapon, sitruunahapon, maleiinihapon, bentsoehapon kanssa.

Kaavan I mukaiset keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan eristää ra-seemisista seoksistaan tunnetuin menetelmin diastereomeerisuolojen välityksellä optisesti aktiivisiksi muodoikseen. Rasemaatin hajot-tamiseen voidaan käyttää esim. viinihappoa, omenahappoa, kamferi-happoa, kamferisulfonihappoa.

Lääkeaineiden valmistamiseksi aineet I sekoitetaan tunnetulla ta-valla sopivien farmaseuttisten kantajien, aromi-, maku- ja väri-aineiden kanssa ja muokataan esimerkiksi tableteiksi tai lääke-keiksi tai suspendoidaan tai liuotetaan, lisäämällä vastaavia apu-aineita, veteen tai öljyyn, kuten esim. oliiviöljyyn.

Keksinnön mukaisia uusia aineita I ja niiden suoloja voidaan aplikoida nestemäisessä tai kiinteässä muodossa suoneen tai parenteraalises-ti. Injektioväliaineena käytetään lähinnä vettä, joka sisältää in-jektioliuoksissa tavanomaisia lisäaineita kuten stabilointiaineita, liukenemista välittäviä aineita tai puskureita. Sellaisia lisäainei-ta ovat esim. tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, kompleksin muodostajat (kuten etyleenidiamiinitetraetikkahappo ja sen myrkyt-tömät suolat), suurimolekyylliset polymeerit (kuten nestemäinen poly-etyleenioksidi) viskositeetin säätämiseksi. Kiinteitä kantajia ovat esim. tärkkelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talk-ki, hienojakoiset piihapot, suurimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesium-stearaatti, eläin- ja kasvisrasvat ja kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyetyleeniglykolit); suun kautta aplikoitaviksi soveltuvat valmisteet voivat haluttaessa sisältää maku- ja makeutus-aineita.

Keksintöä valaistaan lähemmin seuraavin esimerkein:

Esimerkki 1

1- $\overline{4}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-metoksifenyyli)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

Seosta, jossa on 6,0 g 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolia ja 7,6 g 2-(2-metoksifenyyli)-etyyliamiinia sekoitetaan 20 tuntia 70°C:ssa. Hierretään eetterin kanssa, suodatetaan ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä käyttämällä aktiivihiihtä ja valkaisumaata.

Saanto: 6,0 g (61 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 135-136°C.

Samalla tavalla saadaan yhdisteitä:

a) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}\text{-}(4)\text{-oksi}\overline{7}\text{-}3\text{-}\overline{2}\text{-}(3,4\text{-dimetoksifenyyli})\text{-etyyli-}$
amino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

42 % teor., sp. 129-130°C, etikkahapposuolan sp. 180-183°C, 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(3,4-dimetoksifenyyli)-etyyliamiinista;

b) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}\text{-}(4)\text{-oksi}\overline{7}\text{-}3\text{-}\overline{2}\text{-}(2\text{-pyridyyli})\text{-etyyliamino}\overline{7}\text{-}$
propanoli-(2)

32 % teor., sp. 105-107°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(2-pyridyyli)-etyyliamiinista;

c) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}\text{-}(4)\text{-oksi}\overline{7}\text{-}3\text{-}\overline{2}\text{-}(4\text{-pyridyyli})\text{-etyyliamino}\overline{7}\text{-}$
propanoli-(2)

24 % teor., sp. 86-88°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(4-pyridyyli)-etyyliamiinista;

d) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}\text{-}(4)\text{-oksi}\overline{7}\text{-}3\text{-}(3\text{-fenyylipropyliamino})\text{-propano-}$
li-(2)

30 % teor., meripihkahapposuolan sp. 98-99°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 3-fenyylipropyliamiinista;

e) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}\text{-}(4)\text{-oksi}\overline{7}\text{-}3\overline{4}\text{-fenyyli-butyyli-(2)-amino}\overline{7}\text{-propano-}$
li-(2)

13 % teor., sp. 124-125°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 4-fenyyli-butyyli-(2)-amiinista.

Esimerkki 2

1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}\text{-}(4)\text{-oksi}\overline{7}\text{-}3\text{-}\overline{2}\text{-}(2\text{-metoksifenoksi})\text{-etyyliamino}\overline{7}\text{-}$
propanoli-(2)

22,6 g 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolia ja 17,4 g 2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamiinia sekoitetaan 75 ml:ssa etyleeniglykolidimetyyli-etteriä 25 tuntia 50°C:ssa. Seos haihdutetaan kuiviin pyörivässä haihduttimessa, hierretään eetterin kanssa ja kiteytetään uudelleen etikkaesteristä käyttämällä aktiivihiiltä.

Saanto: 15,1 g (39 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 114-115°C.

Samalla tavalla saadaan yhdisteitä:

a) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3-(2-fenoksi-etyyliamino)-propanoli-(2)

32 % teor., sp. 105-107°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-fenoksi-etyyliamiinista;

b) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{1}$ -fenoksi-propyyli-(2)-amino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

31 % teor., hydrokloridin sp. 116-119°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 1-fenoksi-propyyli-(2)-amiinista;

c) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{1}$,4-bentsodioksanyyli-(2)-metyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

28 % teor., sp. 129-131°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(aminometyyli)-1,4-bentsodioksaanista;

d) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(4-karbamoyylifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

13 % teor., sp. 120-122°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(4-karbamoyylifenoksi)-etyyliamiinista.

Esimerkki 3

1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-etoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

Seosta, jossa on 6,0 g 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolia ja 9,1 g 2-(2-etoksifenoksi)-etyyliamiinia sekoitetaan 20 tuntia 70°C:ssa.

Jäähdyttämisen jälkeen sekoitetaan eetterin kanssa, suodatetaan ja jäännös kiteytetään uudelleen etikkaesteristä käyttämällä aktiivihiiltä ja valkaisumaata.

Saanto: 4,4 g (42 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 127,5-128,5°C.

Vastaavalla tavalla saadaan yhdisteitä:

a) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(4-fluorifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

56 % teor., sp. 145-146°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(4-fluorifenoksi)-etyyliamiinista;

b) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(4-tert.butyylifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

51 % teor., sp. 127-128°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(4-tert.butyylifenoksi)-etyyliamiinista;

c) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2,3-dimetyylifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

51 % teor., sp. 128-129°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(2,3-dimetyylifenoksi)-etyyliamiinista;

d) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3-{2- $\overline{\text{indanyyli}}$ -(5)-oksi $\overline{7}$ -etyyliamino}-propanoli-(2)

54 % teor., sp. 143-145°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2- $\overline{\text{indanyyli}}$ -(5)-oksi $\overline{7}$ -etyyliamiinista;

e) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3-{2- $\overline{\text{naftyyli}}$ -(1)-oksi $\overline{7}$ -etyyliamino}-propanoli-(2)

64 % teor., sp. 116-119°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2- $\overline{\text{naftyyli}}$ -(1)-oksi $\overline{7}$ -etyyliamiinista;

f) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3,4-metyleenidioksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

32 % teor., sp. 142-143°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(3,4-metyleenidioksinoksi)-etyyliamiinista;

g) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2,6-dimetoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

65 % teor., sp. 136-138°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etyyliamiinista;

h) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-metoksifenoksi)-propyyli-
amino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

83 % teor., sp. 137-157°C (raakaa diastereomeeriseosta, josta saan-
to kaksi kertaa etikkaesteristä suoritettua uusinkitetytyksen jäl-
keen:

22 % teor., sp. 173-175°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(2-metoksifenoksi)-pro-
pyyliamiinista;

i) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-metyylimerkaptofenoksi)-
etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

40 % teor., sp. 83-85°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(2-metyylimerkaptofe-
noksi)-etyyliamiinista;

k) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-bentsyylioksifenoksi)-
etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

56 % teor., sp. 138-139°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja 2-(2-bentsyylioksifenoksi)-
etyyliamiinista.

Esimerkeissä 3c, 3d, 3f, 3g ja 3i käytettäviä lähtöamiineja voidaan
valmistaa kirjallisuuden mukaisin reaktioin vastaavien nitriilien
kautta.

2,3-dimetyylifenoksi-asetonitriili

100 g 2,3-dimetyylifenolia, 57 ml klooriasetonitriiliä, 110 g ka-
liumkarbonaattia ja 2,0 g kaliumjodidia sekoitetaan 300 ml:ssa me-
tyylietyyliketonia 5 tuntia kiehua. Suodatetaan, haihdutetaan
kuiviin, jäännös tislataan ja saadaan 88,0 g väritöntä öljyä, k_{p13}
137-142°C.

Vastaavalla tavalla saadaan antamalla 5-indanolin, 3,4-metyleen-
dioksifenolin tai 2-(metyylimerkapto)-fenolin reagoida klooriase-
tonitriilin kanssa:

indanyyli-(5)-oksi-asetonitriiliä, k_{p14} 162-165°C,

3,4-metyleenidioksifenoksi-asetonitriiliä, k_{p12} 170-175°C,

2-metyylimerkaptofenoksi-asetonitriiliä, sp. 56-58°C, k_{p12} 173-
176°C.

2- $\overline{\text{indanyyli}}$ -(5)-oksi $\overline{7}$ -etyyliamiini

109 g indanyyli-(5)-oksi-asetonitriiliä hydrataan Raney-nikkelin läsnäollessa 700 ml:ssa etanolia ja 180 ml:ssa nestemäistä ammoniak-
kia 110 ik:n paineessa ja 90°C:ssa. Tislauksen jälkeen saadaan 86 g
väritöntä öljyä, kp_{12} 154-156°C.

Vastaavalla tavalla saadaan 2,3-dimetyylifenoksi-asetonitriilistä
tai 3,4-metyleenidioksifenoksi-asetonitriilistä hydraamalla:

2-(2,3-dimetyylifenoksi)-etyyliamiinia, kp_{12} 129-132°C,

2-(3,4-metyleenidioksifenoksi)-etyyliamiinia, kp_{13} 162-164°C.

2-(2-metyylimerkaptofenoksi)-etyyliamiini

26,7 g (2-metyylimerkaptofenoksi)-asetonitriiliä pelkistetään 8,5
grammalla litiumaluminiumhydridiä 1,3 litrassa eetteriä (4 tuntia
kiehuttaen). Tavanomaisen jatkokäsittelyn ja tislauksen jälkeen saa-
daan 21,0 g väritöntä öljyä, $kp_{0,1}$ 117-120°C.

Vastaavalla tavalla pelkistämällä 2,6-dimetoksifenoksi-asetonitrii-
liä saadaan:

2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etyyliamiinia, kp_{12} 160-162°C.

Esimerkki 41- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-metyylifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -
propanoli-(2)

Seosta, jossa on 6,0 g 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolia ja 7,6 g
2-(2-metyylifenoksi)-etyyliamiinia, sekoitetaan 20 tuntia 70°C:ssa.
Liuotetaan metyleenikloridiin ja seos erotetaan kromatografoimalla
piigeelipylväässä (500 ml) eluointiainein metyleenikloridi, mety-
leenikloridi-etikkaesteri (9:1 ja 7:3), etikkaesteri ja etikkaeste-
ri-metanoli (9:1). Eluotumisjärjestys: tertiäärinen amiini, sekun-
däärinen amiini, primäärinen lähtöamiini. Eetterin kanssa hiertä-
misen ja etikkaesteristä suoritettun uusintakitevtyksen jälkeen,
käyttämällä aktiivihiihtä ja valkaisumaata, saadaan 5,2 g (53 %
teor.) värittömiä kiteitä, sp. 125-126°C.

Samalla tavalla saadaan yhdisteitä:

a) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(3-metyylifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -
propanoli-(2)

43 % teor., sp. 129-130°C,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 2-(3-metyylifenoksi)-etyyliamiinista;

b) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(2-kloorifenoksi)-etyyliamino $\overline{\text{7}}$ -propanoli-(2)

26 % teor., sp. 111-112°C,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 2-(2-kloorifenoksi)-etyyliamiinista;

c) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(3-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{\text{7}}$ -propanoli-(2)

22 % teor., sp. 111-113°C,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 2-(3-metoksifenoksi)-etyyliamiinista;

d) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(4-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{\text{7}}$ -propanoli-(2)

48 % teor., sp. 106-108°C,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 2-(4-metoksifenoksi)-etyyliamiinista;

e) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(2-metoksifenyylimerkapto)-etyyliamino $\overline{\text{7}}$ -propanoli-(2)

15 % teor., sp. 108-109°C,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 2-(2-metoksifenyylimerkapto)-etyyliamiinista;

f) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{1}}$ -(2-metoksifenoksi)-propyyli-(2)-amino $\overline{\text{7}}$ -propanoli-(2)

85 % teor., sp. 112-125°C (raakaa diastereomeeriseosta, josta saadaan, kiteyttämällä uudelleen etanolista, etikkaesteristä ja tolueeni-isopropanoli-seoksesta, värittömiä kiteitä, sp. 140-141°C ja emäliuoksesta saadaan lisää tuotetta, sp. 121,5-122,5°C,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 1-(α -metoksifenoksi)-propyyli-(2)-amiinista;

g) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{\text{7}}$ -3- $\overline{\text{2}}$ -(2-metyylisulfinyyylifenoksi)-etyyliamino $\overline{\text{7}}$ -propanoli-(2)

25 % teor., oksalaatti sulaa alkaen 126°C, haj.,

4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolista ja 2-(2-metyylisulfinyyylifenoksi)-etyyliamiinista.

Yhdistettä saadaan myös hapettamalla yhdistettä 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-metyylimerkaptofenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2), vrt. esimerkkiin 3i, ekvivalenttimäärällä vetyperoksidia etikkahapossa huoneen lämpötilassa.

Esimerkkien 4e, 4f ja 4g lähtöamiineja voidaan valmistaa kirjallisuuden mukaisin reaktioin seuraavalla tavalla:

2-(2-metoksifenyylimerkapto)-etyyliamiinia

antamalla o-(2-kloorimetyylimerkapto)-anisolin reagoida nestemäisessä ammoniakissa (8 tuntia 120°C:ssa); öljy, $k_{p_{0,05}}$ 118-122°C, hydrokloridin sp. 163-167°C.

1-(2-metoksifenoksi)-propyyli-(2)-amiinia

hydraamalla 2-metoksifenoksi-asetonia ammoniakki-etanoli-seoksessa (120 ik., 90°C); öljy, $k_{p_{13}}$ 144-146°C, oksalaatin sp. 199-200°C (haj.).

2-(2-metyylisulfinyyliifenoksi)-etyyliamiinia

hapettamalla 2-(2-metyylimerkapto)-etyyliamiinia 1 ekvivalentilla perhydrolia (30 %) etikkahapossa huoneen lämpötilassa; öljyä, oksalaatin sp. 174-175°C.

Esimerkki 5

1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

Seosta, jossa on 15,1 g 4-(2,3-epoksi-propoksi)-karbatsolia ja 16,2 g N- $\overline{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyli $\overline{7}$ -bentsyyliamiinia 50 ml:ssa etyleeniglykolidimetyylieetteriä, lämmitetään kiehua 24 tuntia. Seos haihdutetaan kuiviin, puhdistetaan piigeelipylväässä eluointiainein metyleenikloridi, metyleenikloridi-etikkaesteri (9:1 ja 7:3), etikkaesteri ja pääfraktion jäännöstä hierretään eetterin kanssa.

Saanto: 25,0 g (80 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 97-99°C.

Samalla tavalla saadaan yhdisteitä:

a) 1- $\overline{\text{karbatsolyyli}}$ -(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -metyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

22 % teor., väritöntä öljyä, hydrokloridin sp. 109°C (lievää kaasun kehittymistä),

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja N-metyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamiinista;

b) 1- $\overline{\text{K}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -butyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

84 % teor., väritöntä öljyä, hydrokloridin sp. 169-170°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja N- $\overline{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyli $\overline{7}$ -butyyliamiinista;

c) 1- $\overline{\text{K}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(5-karbamoyyli-2-pyridyylioksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

80 % teor., sp. 165-167°C,

4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolista ja N- $\overline{2}$ -(5-karbamoyyli-2-pyridyylioksi)-etyyli $\overline{7}$ -bentsyyliamiinista.

Esimerkki 6

1- $\overline{\text{K}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-formyylioksi-3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-hydrokloridi

3 ml:sta muurahaishappoa ja 6 ml:sta etikkahappoanhydridiä valmistetun muurahaishappo-etikkahappo-anhydridiseoksen annetaan vaikuttaa 7,9 grammaan yhdistettä 1- $\overline{\text{K}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2) ² $\times$ 1/2 päivän ajan huoneen lämpötilassa, kaadetaan jääveteen, neutraloidaan natriumvetykarbonaattiliuoksella, uutetaan metyleenikloridilla ja hydrokloridi saostetaan uutejäännöksen eetteriliuoksesta.

Saanto: 0,1 g (91 % teor.) värittömiä kiteitä, sintrautuen 85°C:sta alkaen, rakkuloitumista 120°C:sta alkaen.

Esimerkki 7

1- $\overline{\text{K}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-pivaloyylioksi-3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-hydrokloridi

Liuokseen, jossa on 7,0 g yhdistettä 1- $\overline{\text{K}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2) 35 ml:ssa pyridiiniä lisätään 1,9 ml pivaliinihappokloridia. Yön paikoillaan olon jälkeen seos kaadetaan veteen, liuotetaan metyleenikloridiin, puhdistetaan kromatograafisesti piigeelikelonissa ja hydrokloridi saostetaan emäksen eetteriliuoksesta.

Saanto: 6,6 g (77 % teor.) värittömiä kiteitä; sintrautumista 102°C:sta alkaen, sp. 120°C (lievää kaasun kehittymistä).

Samalla tavalla saadaan bentsoyloimalla:

1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-bentsoyylioksi-3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridia

70 % teor., sp. 113°C (lievää kaasuuntumista).

Esimerkki 8

1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-formyylioksi-3- $\overline{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridi

2,2 g 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-formyylioksi-3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridia hydrataan 40 ml:ssa abs. tetrahydrofuraania normaalipaineessa siten, että läsnä on 0,3 g 10-prosenttista palladium-hiili-katalyyttiä. Suodattamisen ja kuiviin haihduttamisen jälkeen saatu jäännös muuttuu eetterin kanssa käsittelemällä kiteiseksi.

Saanto: 1,3 g (70 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 62°C (kuplien muodostumista).

Samalla tavalla saadaan yhdisteitä:

a) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-pivaloyylioksi-3- $\overline{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridia

85 % teor., sp. 199-201°C (lievää kaasun kehitystä), hydraamalla 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-pivaloyylioksi-3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridia;

b) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-bentsoyylioksi-3- $\overline{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridia

84 % teor., sp. 102°C (kaasun kehittymistä), hydraamalla 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -2-bentsoyylioksi-3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(2-metoksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propaani-hydrokloridia;

c) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(5-karbamoyyli-2-pyridyylioksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

sp. 176-178°C,

hydraamalla yhdistettä 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{\text{N}}$ -bentsyyli-2-(5-karbamoyyli-2-pyridyylioksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2);

d) 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-hydroksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

77 % teor., hydrokloridin sp. 214-215°C,
hydraamalla yhdistettä 1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(2-bentsyyli-
oksifenoksi)-etyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2).

Esimerkki 9

1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{2}$ -(5-fluori-2-metoksifenoksi)-etyyli-
amino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

7,0 g yhdistettä 1-amino-3- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -propanoli-(2),
9,2 g p-tolueenisulfonihappo- $\overline{2}$ -(5-fluori-2-metoksifenoksi)-etyyli-
esteriä $\overline{7}$ ja 3,8 ml trietyyliamiinia sekoitetaan 20 ml:ssa dimetyyli-
formamidia 20 tuntia 70°C:ssa. Seos kaadetaan laimeaan natronlipeä-
liuokseen, uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan ja puhdistetaan
kromatograafisesti kuten esimerkissä 4 on mainittu. Aktiivihiiltä
ja valkaisumaata käyttäen etikkaesteristä suoritettun uusintakitey-
tyksen jälkeen saadaan 2,7 g (23 % teor.) värittömiä kiteitä, sp.
146-147°C.

Lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa seuraavasti:

1-amino-3- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -propanoli-(2)

40 g 4-(2,3-epoksipropoksi)-karbatsolia sekoitetaan 500 ml:n kanssa
nestemäistä ammoniakkia 2 litrassa metanolia 24 tuntia 50°C:ssa
(autoklaavissa). Kuiviin haihduttamisen ja etanolista suoritettun
uusintakiteytyksen jälkeen saadaan 31 g värittömiä kiteitä, sp.
141-143°C.

p-tolueenisulfonihappo- $\overline{2}$ -(5-fluori-2-metoksifenoksi)-etyyliesteri $\overline{7}$

40,4 g 5-fluori-2-metoksifenolia, 24,6 ml 2-kloorietanolia ja 20,7
g kaliumhydroksidia sekoitetaan 100 ml:ssa dimetyyliformamidia 2
tuntia 70°C:ssa. Seos kaadetaan veteen, uutetaan metyleenikloridil-
la, uutejäänös tislataan suurtyhjössä ja saadaan 11,3 g 2-(5-
fluori-2-metoksifenoksi)-etanolia, väritöntä öljyä, joka jähmettyy
paikoillaan ollessaan; sp. 43-45°C. Jatkoreaktiossa p-tolueenisul-
fonihappokloridin kanssa saadaan tosylaattia, sp. 66-68°C (etano-
lista).

Esimerkki 10

1- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{1}$ -(2-metoksifenoksi)-propyyli-(2)-
amino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

Seosta, jossa on 8,1 g yhdistettä 1-amino-3- $\overline{\text{k}}$ arbatsolyyli-(4)-

oksi $\overline{7}$ -propanoli-(2) ja 6,0 g (2-metoksifenoksi)-asetonia 250 ml:ssa metanolia hydrataan siten, että läsnä on 1,0 g 10-prosenttista palladiumhiiltä (5 ik/38°C) ja saatu raakatuote puhdistetaan kromatograafisesti kuten esimerkissä 4 on mainittu. Kun pääfraktion haihdutusjäännöstä on hierretty saadaan 5,5 g (41 % teor.) värittömiä kiteitä,

sp. 113-117°C raakana diastereomeeriseoksena. Kityttämällä uudelleen etikkaesteristä ja etanolista siitä saadaan tuotetta, jonka sp. pysyy vakioarvossa 140-141°C.

Esimerkki 11

1- $\overline{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{3}$ -(2-metoksifenyyli)-propyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2)

Liuokseen, jossa on 6,0 g yhdistettä 1-amino-3- $\overline{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -propanoli-(2) ja 3,3 ml trietyyliamiinia 50 ml:ssa metyleenikloridia lisätään tiputtamalla ja sekoittaen huoneen lämpötilassa liuos, jossa on 4,4 g 3-(2-metoksifenyyli)-propionihappokloridia 50 ml:ssa metyleenikloridia. Seoksen oltua yön ajan paikoillaan, sitä ravistellaan veden kanssa, orgaaninen faasi kuivataan, haihdutetaan kuiviin, jäännöstä sekoitetaan eetterin kanssa uuttaen ja saadaan 8,2 g (84 % teor.) yhdistettä 1- $\overline{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi $\overline{7}$ -3- $\overline{3}$ -(2-metoksifenyyli)-propionyyliamino $\overline{7}$ -propanoli-(2), sp. 142-144°C. 7,7 g tästä välituotteesta pelkistetään 1,5 grammalla litiumaluminiumhydridiä 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraa (20 tuntia kiehua). Tavanomaisen jatkokäsittelyn jälkeen saatu öljy puhdistetaan kromatograafisesti piigeelikononissa (vrt. esimerkkiin 4). Kiteyttämällä uudelleen tolueenista, käyttämällä aktiivihiihtä ja valkaisumaata, saadaan 2,1 g (28 % teor.) värittömiä kiteitä, sp. 102-104°C.

Farmakologiset kokeet

Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistettujen kaavan I mukaisten yhdisteiden verisuonia laajentava ja β -salpaava vaikutus tutkittiin. Koska näitä molempia ominaisuuksia ei voida tutkia yhdellä ainoalla koemallilla oli käytettävä erilaisia koemenetelmiä.

a) Verisuonia laajentavan vaikutuksen tutkiminen

Kaneja nukutettiin uretaanilla. Valtiomoverenpaineen jatkuvaksi mittaamiseksi reisivaltimoon kiinnitettiin katetri. Verenpaineen mittaaminen suoritettiin sähkömekaanisella paineenmuuntajalla (Statham P 23 Dp). Impulssit rekisteröitiin suorapiirturiin ja arvioitiin elohopeamanometrillä suoritettun kalibroinnin jälkeen.

Lähtöarvojen määrittämisen jälkeen molemmat kaulavaltimot (A. Carotis) suljettiin kahdeksi minuutiksi ja tällä tavoin verenpaine nousi väliaikaisesti (CSE-refleksi). Tämän jälkeen koeainetta injisoitiin laskimonsisäisesti pienimpänä koeannoksena (0,125 mg/kg) ja kahdeksan minuuttia myöhemmin aiheutettiin CSE-refleksi uudestaan. Aina 15 min. väliajoin koeainetta injisoitiin uudestaan logaritmisesti kasvavina annoksina (tekijä 2) ja aiheutettiin taas CSE-refleksi.

Niitä aineita, jotka näissä olosuhteissa vähentävät verenpaineen nousun CSE-refleksin aikana, voidaan pitää verisuonia laajentavina aineina. Laskettiin koeaineiden se annos, joka vähensi CSE-refleksin 30 mm Hg:llä (ED_{-30} mm Hg).

b) β -salpaavan vaikutuksen tutkiminen

Kaneja kiinnitettiin puuhäkkeihin, sydämen lyöntinopeus johdettiin pistoelektrodien välityksellä ja luettiin lyöntinopeuden laskulaitteesta (mittausaika 15 sek.). Tämän jälkeen injisoitiin laskimonsisäisesti korvalaskimoon 1 μ g/kg isoprenaliinia, joka nosti sydämen lyöntinopeuden noin 200 lyönnistä/min. 330 lyöntiin/min. Seuraavaksi koeaineita annettiin laskimonsisäisesti

kasvavina annoksina (ks. menetelmä a) ja sydämen lyöntinopeus laskettiin uudestaan isoprenaliinin annon jälkeen. Isoprenaliinin aikaansaaman sydämen tiheälyöntisyyden inhibointia on pidettävä β -salpaavana vaikutuksena. Määritettiin se annos, joka rajasi isoprenaliinin aiheuttaman sydämen lyöntinopeuden kasvamisen 250 lyöntiin/min. (DE_{250}).

Näistä molemmista kokeista saadut tulokset on esitetty alla olevassa taulukossa. Samatehoisten annosten ($DE_{-30 \text{ mm Hg'}}$ DE_{250}) laskeminen suoritettiin logaritmisesti 4-6 yksittäisestä kokeesta. Molemmista kokeista lasketut annokset ($DE_{-30 \text{ mm Hg'}}$ DE_{250}) asetettiin suhteeseen toistensa kanssa. Aineilla, joilla tämä suhde on suuri, on pääasiassa ainoastaan β -salpaavia ominaisuuksia (DE-patenttijulkaisun 2 240 599 mukaiset yhdisteet). Aineet, joilla tämä suhde on 1, omaavat nämä molemmat ominaisuudet arviolta yhtä suuressa määrin (esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet).

Tutkitut yhdisteet

Vertailuaineet (DE-pat.julkaisusta 2 240 599)

- A = 4-(3-isopropyyliamino-2-hydroksi-propoksi)-karbatsoli-hydrokloridi
- B = 4-(3-tert.butyyliamino-2-hydroksi-propoksi)-karbatsoli-oksalaatti
- C = N- $\sqrt{3}$ -(karbatsolyyli-4-oksi)-2-hydroksi-propyyli- $\sqrt{7}$ - α -amino-isovoihappo

Keksinnön mukaiset yhdisteet

- Esim. 2 = 1- $\sqrt{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi- $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(2-metoksifenoksi)-etyyliamino- $\sqrt{7}$ -propanoli-(2)
- Esim. 1b = 1- $\sqrt{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi- $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{2}$ -(2-pyridyyli)-etyyliamino- $\sqrt{7}$ -propanoli-(2)
- Esim. 2c = 1- $\sqrt{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi- $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1,4}$ -bentsodioksanyyli-(2)-metryyliamino- $\sqrt{7}$ -propanoli-(2)
- Esim. 2b = 1- $\sqrt{7}$ -karbatsolyyli-(4)-oksi- $\sqrt{7}$ -3- $\sqrt{1}$ -fenoksi-propyyli-(2)-amino- $\sqrt{7}$ -propanoli-(2)

- Esim. 5a = 1-karbatsolyyli-(4)-oksi7-3-N-metyyli-2-(2-metoksi-
fenoksi)-etyyli-amino7-propanoli-(2)
- Esim. 3 = 1-karbatsolyyli-(4)-oksi7-3-2-(2-etoksifenoksi)-
etyyliamino7-propanoli-(2)
- Esim. 2a = 1-karbatsolyyli-(4)-oksi7-3-(2-fenoksi-etyyliamino)-
propanoli-(2)

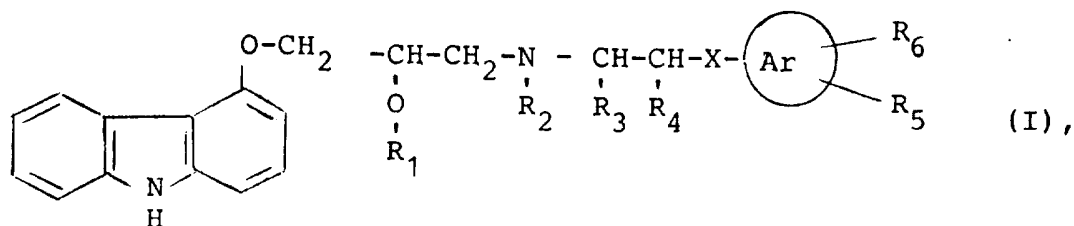
Keksinnön mukaisten yhdisteiden β -salpaava vaikutus verrattuna DE-patenttijulkaisusta 2 240 599 tunnettuihin yhdisteisiin

Aine	DE ₋₃₀ mm Hg verisuonia laajentava vaikutus ($\mu\text{g/kg}$ i.v.)	DE ₂₅₀ β -salpaava vaikutus ($\mu\text{g/kg}$ i.v.)	DE ₋₃₀ mm Hg DE ₂₅₀
A	630	5	126
B	280	2	140
C	>12.800	50	>256
Esim. 2	98	86	1.14
Esim. 1 b)	500	160	3.12
Esim. 2 c)	260	2300	0.11
Esim. 2 b)	1993	100	19.9
Esim. 5 a)	3100	3180	0,97
Esim. 3	138	135	1,02
Esim. 2 a)	1336	130	10.28

Patenttivaatimus

70406

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten karbatsolyyli-(4)-oksi-propanoliamiini-johdannaisten, joiden yleiskaava I on



jossa

R_1 on vety, alempi alkanoyyliryhmä tai bentsoyyli- tai naftoyyliryhmä,

R_2 on vety, alempi alkyyliryhmä tai bentsyyli-, fenyylietyyli- tai fenyylipropyyli-,

R_3 on vety tai alempi alkyyliryhmä,

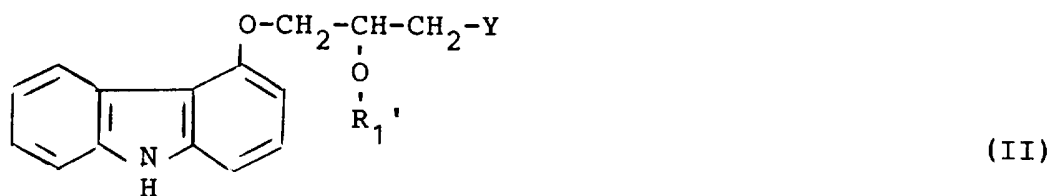
R_4 on vety tai alempi alkyyliryhmä,

X on valenssiviiva, $-CH_2$ -ryhmä, happi- tai rikkiatomi,

Ar on fenyyli-, naftyyli-, indanyyli-, tetrahydronaftyyli-tähde tai pyridyyli-tähde, ja

R_5 ja R_6 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät vetyä, halogeenia, alempaa alkyyliryhmää, aminokarbonyyliryhmää, hydroksiryhmää, alempaa alkoksiryhmää, bentsyylioksidiryhmää, alempaa alkyylimerkaptoryhmää, alempaa alkyylisulfinyyli-, alempaa alkyylisulfonyyli- tai myös yhdessä metyleenidioksidiryhmää, jolloin siinä tapauksessa, että X on happiatomi, R_4 ja R_5 yhdessä voivat merkitä myös ryhmää $-CH_2-O-$, sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteen, joka on kaavan II mukainen

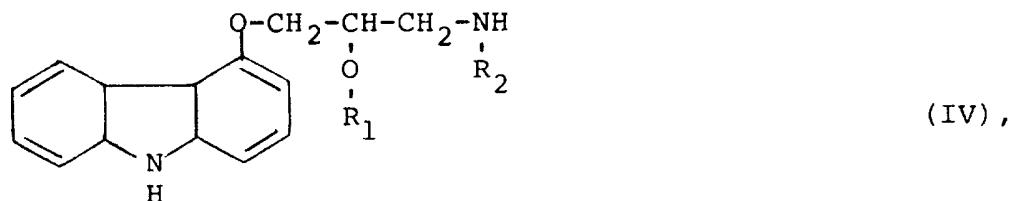


jossa Y on halogeenivetyhapon tai sulfonihapon happotähde ja R_1' :llä on R_1 :n osalta ilmoitettu merkitys tai Y ja R_1' yhdessä merkitsevät valenssiviivaa, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan III mukainen



jossa substituentteilla R_2 , R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 ja R_6 on ilmoitettu merkitys, tai

b) yhdisteen, joka on kaavan IV mukainen



jossa R_1 :llä ja R_2 :lla on ilmoitettu merkitys, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan V mukainen



jossa substituentteilla Y , R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 ja R_6 on ilmoitettu merkitys, tai

c) pelkistetään seosta, jonka muodostavat kaavan IV mukainen yhdiste ja kaavan VI mukainen yhdiste



jossa substituentteilla R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 ja R_6 on ilmoitettu merkitys, tai

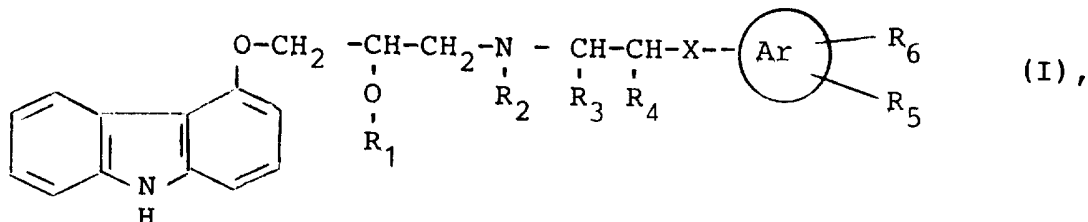
d) kaavan IV mukaisen yhdisteen annetaan reagoida yhdisteen kanssa, joka on kaavan VII mukainen



jossa substituentteilla Y , R_4 , X , Ar , R_5 ja R_6 on ilmoitettu merkitys, ja saatu amidi pelkistetään, minkä jälkeen edellä mainituin menetelmin valmistetut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan haluttaessa toisiksi yleiskaavan I mukaisiksi yhdisteiksi sekä haluttaessa saadut yleiskaavan I mukaiset yhdisteet muutetaan farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloi- seen.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva karba-
zoyl-(4)-oxi-propanolaminderivat, med den allmänna formeln I



vari

R_1 betecknar väte, en lågalkanoylgrupp eller en bensoyl- eller naftoylgrupp,

R_2 betecknar väte, en lågalkylgrupp eller en bensyl-, fenyletyl- eller fenylpropylgrupp,

R_3 betecknar väte eller en lågalkylgrupp,

R_4 betecknar väte eller en lågalkylgrupp,

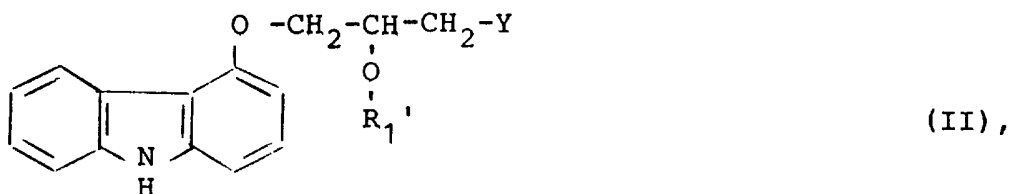
X betecknar ett valensstreck, en $-\text{CH}_2-$ grupp, en syre- eller svavelatom,

Ar betecknar en fenyl-, naftyl-, indanyl-, tetrahydronaftyrest eller en pyridylrest, och

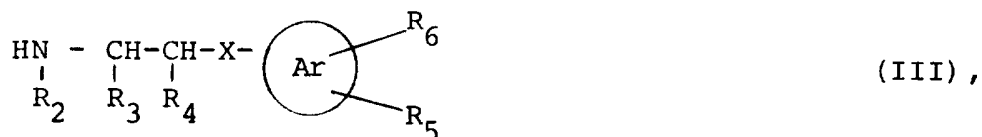
R_5 och R_6 , vilka kan vara lika eller olika, betecknar väte, halogen, en lågalkylgrupp, aminokarbonylgrupp, hydroxigrupp, lågalkoxigrupp, bensyloxigrupp, lågalkylmerkaptogrupp, lågalkylsulfinylgrupp, lågalkylsulfonylgrupp eller även tillsammans en metylendioxygrupp, varvid för det fallet att X betecknar en syreatom, R_4 och R_5 kan tillsammans även beteckna en grupp $-\text{CH}_2-\text{O}-$,

samt fysiologiskt acceptabla salt därav, k ä n n e t e c k n a t av att man

a) omsätter en förening med formeln II

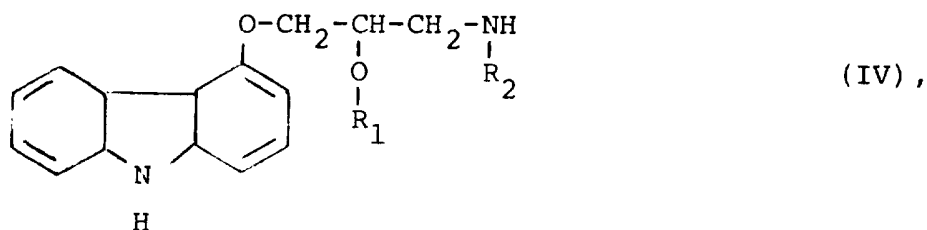


vari Y betecknar en syrarest av halogenvätesyra eller sulfonsyra och R_1' har samma betydelse som avgivits för R_1 eller Y och R_1' betecknar tillsammans ett valensstreck, med en förening med formeln III



vari substituenterna R_2 , R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 och R_6 har de angivna betydelserna, eller

b) omsätter en förening med formeln IV



vari R_1 och R_2 har de angivna betydelserna, med en förening med formeln V



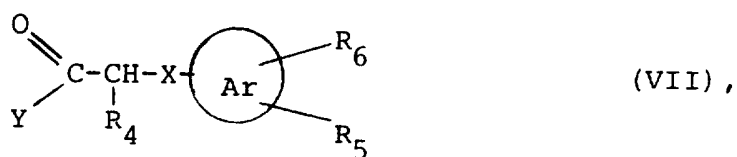
vari substituenterna Y , R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 och R_6 har de angivna betydelserna, eller

c) reducerar en blandning bestående av en förening med formeln IV och en förening med formeln VI



vari substituenterna R_3 , R_4 , X , Ar , R_5 och R_6 har de angivna betydelserna, eller

d) omsätter en förening med formeln IV med en förening med formeln VII



vari substituenterna Y , R_4 , X , Ar , R_5 och R_6 har de angivna betydelserna,

och den erhållna amiden reduceras,
varefter de genom de ovan angivna förfarandena framställda före-
ningarna med den allmänna formeln I vid önskan omvandlas till andra
föreningar med den allmänna formeln I samt vid önskan de erhållna
föreningar med den allmänna formeln I omvandlas till farmakolo-
giskt acceptabla salter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) 2 240 599 (C 07 d 93/14).